



☐ EPA/EPO/OEB
D-80298 München
☎ +49 89 2399-0
TX 523 656 epmu d
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Offic européen
des brevets

R.W.

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

HOFFMANN - EITLE
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
81925 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

0 9. Dez. 2002

HOFFMANN · EITLE, MÜNCHEN
PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE

Telephone Numbers:

Primary Examiner
(substantive examination) +49 89 2399-7480

Formalities Officer / Assistant
(Formalities and other matters) +49 89 2399-7271



Application No. 00 966 405.3-2117	Ref. 88 249 a/fi	Date 06.12.2002
Applicant SUNTORY LIMITED		

Communication pursuant to Article 96(2) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(1) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 78(2) and 83(2) and (4) EPC.

One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (Rule 36(1) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Article 96(3) EPC).



SEELMANN I A H
Primary Examiner
for the Examining Division

Enclosure(s): 2 page/s reasons (Form 2906)

US5516531;US4177254;US3867523;US3932615

THIS PAGE BLANK (USPTO)



The examination is being carried out on the following application documents:

Text for the Contracting States:

AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-9 as received on 19.09.2002 with letter of 19.09.2002

1. A comprehensive search report was now carried out and the following additional documents were retrieved:

D2: US 3932615 A

D3: US 3867523 A

D4: US 5516531 A

D5: US 4177254 A

2. The present application does not meet the requirements of Articles 52(1) and 54(1) EPC because the subject-matter of claim 1 appears to be anticipated by D2-D5. They disclose differing ways of granulation of penem compounds with sucrose (i.a. D2, Example 1 and claim 1; D3, Example 4; D4, Example 1 in combination with col. 2, line 20-25; D5, Example 1). A difference between the present invention as disclosed in the description and the documents D2-D5 might reside in the nature of the granulation process, however, the present claim 1 is still formulated in such a general way that the compositions described in D2-D5 fall within its scope. "Fast-disintegrating" is not anymore objected to, however, it cannot be considered as a novelty rendering feature of the present invention.

3. A final assessment of inventive step can only be made once the above objection as to novelty has been overcome. However, the following comments can already be made: The closest state of the art for the present application is represented by D2 and D4. They disclose granules comprising sucrose (Examples) and a pharmaceutically

THIS PAGE BLANK (USPTO)



active compound (i.a. penem compounds) with good/excellent disintegration. The technical problem can be formulated as the provision of an alternative galenic form for good disintegration of penem compounds. The present application provides the penem compounds in granulated form with sucrose. According to Table 1-3 (Example 1-3) it can be considered that this problem has been solved. (However, quantitative or semi-quantitative comparisons between Samples 1-5 in Example 1 would have been more convincing. Maybe Samples 4 and 5 would have given the same disintegration results as Samples 1-3, although they were of different granulation quality.) According to D4 the good disintegration is achieved by the spherical shape of the granules and although the granules contain sucrose in their composition (cf. Examples), D4 gives no indication to the man skilled in the art that the content of sucrose could have an effect on the disintegration. D2 gives no clear indication of how the good disintegration is achieved, however, it is mentioned that any other sugar could be used in stead of the sucrose (col. 2, line 21-25). The teaching of D3 and D5 relates to different technical problems.

4. The term "dry syrup" as characterised in the description cannot be distinguished from "dry powder" as used in D3 (Example 4). The definition of "Syrup" as provided by the applicant gives no information about the particle size in the dry medium. It should be noted, that it would therefore be inappropriate to further limit the scope of claim 1 on the basis of this term.

5. To meet the requirements of Rule 27(1)(b) EPC, the documents D2-D5 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

6. Any amendments carried out in response to this communication should strictly comply with Article 123(2) EPC and their basis in the original description should be clearly indicated. The Applicant is asked to submit any corrections in the form of handwritten corrections to the application as originally filed and also in the form of retyped pages (Rules 35(3) and 36(1) EPC).

7. At least some of the objections raised above are such that there appears to be no possibility of overcoming them by amendment (cf. Item 2 and 7). Refusal of the application under Article 97(1) EPC is still to be expected.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-529	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/07045	国際出願日 (日.月.年) 11.10.00	優先日 (日.月.年) 12.10.99
出願人(氏名又は名称) サントリー株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 6-157312, A (塩野義製薬株式会社) 3. 6月. 1994 (03. 06. 94) (特に、実施例1~6) (ファミリーなし)	1, 5, 7, 9-11 3, 4
X Y	WO, 98/03202, A1 (第一製薬株式会社) 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) (特に、実施例5) & AU, 9734624, A & CN, 1226175, A & EP, 966973, A1	1, 2, 5, 7, 8, 9 3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子



4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP, 444692, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 4. 9月. 1991 (04. 09. 91) (特に、実施例1-3) & AU, 9171992, A & CA, 2037325, A & JP, 3-255035, A	1, 2, 5-10 3, 4
X Y	EP, 482580, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD) 29. 4月. 1992 (29. 04. 92) (特に、実施例6) & CA, 2054017, A & JP, 4-159223, A & US, 5182112, A	1, 2, 5-9 3, 4
X Y	JP, 7-188057, A (エスエス製薬株式会社) 25. 7月. 1995 (25. 07. 95) (特に、実施例5、6) (ファミリーなし)	1, 2, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 59-175414, A (東洋醸造株式会社) 4. 10月. 1984 (04. 10. 84) (特に、実施例36, 37, 39-44) (ファミリーなし)	1, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 10-45619, A (科研製薬株式会社) 17. 2月. 1998 (17. 02. 98) (特に、実施例3) (ファミリーなし)	1, 5, 10 3, 4
X Y	US, 5213806, A (Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd) 25. 5月. 93 (25. 05. 93) (特に、実施例22) & EP, 488139, A1 & CA, 2055905, A & JP, 5-246861, A	1, 5 3, 4
X Y	JP, 11-71285, A (中外製薬株式会社) 16. 3月. 1999 (16. 03. 99) (特に、製剤例2) & AU, 9876751, A & EP, 1000614, A1	1, 5 3, 4
PX	JP, 2000-86520, A (高田製薬株式会社) 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (特に、実施例4, 5) (ファミリーなし)	1, 2, 5-11
Y	WO, 99/36098, A1 (サントリー株式会社) 22. 7月. 1999 (22. 07. 99) (特に、第2頁2~23行) & EP, 966974, A & CN, 1256633, A	3, 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-157312, A (Shionogi & Co., Ltd.), 03 June, 1994 (03.06.94), (especially, examples 1 to 6) (Family: none)	1, 5, 7, 9-11 3, 4
X Y	WO, 98/03202, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 1998 (29.01.98), (especially, example 5) & AU, 9734624, A & CN, 1226175, A & EP, 966973, A1	1, 2, 5, 7, 8, 9 3, 4
X Y	EP, 444692, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD), 04 September, 1991 (04.09.91), (especially, examples 1 to 3) & AU, 9171992, A & CA, 2037325, A & JP, 3-255035, A	1, 2, 5-10 3, 4
X Y	EP, 482580, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD), 29 April, 1992 (29.04.92), (especially, example 6) & CA, 2054017, A & JP, 4-159223, A & US, 5182112, A	1, 2, 5-9 3, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2000 (14.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07045

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 7-188057, A (SSP CO., LTD.), 25 July, 1995 (25.07.95), (especially, examples 5, 6) (Family: none)	1, 2, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 59-175414, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 04 October, 1984 (04.10.84), (especially, examples 36, 37, 39 to 44) (Family: none)	1, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 10-45619, A (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 February, 1998 (17.02.98), (especially, example 3) (Family: none)	1, 5, 10 3, 4
X Y	US, 5213806, A (Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 May, 1993 (25.05.93), (especially, example 22) & EP, 488139, A1 & CA, 2055905, A & JP, 5-246861, A	1, 5 3, 4
X Y	JP, 11-71285, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 March, 1999 (16.03.99), (especially, pharmaceutical example 2) & AU, 9876751, A & EP, 1000614, A1	1, 5 3, 4
PX	JP, 2000-86520, A (Takada Seiyaku K.K.), 28 March, 2000 (28.03.00), (especially, examples 4, 5) (Family: none)	1, 2, 5-11
Y	WO, 99/36098, A1 (SUNTORY LIMITED), 22 July, 1999 (22.07.99), (especially, page 2, lines 2 to 23) & EP, 966974, A & CN, 1256633, A	3, 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月19日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/26691 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D 499/00 (NOMURA, Masaaki) [JP/JP]; 〒370-0708 群馬県邑楽郡明和町新里668-7 Gunma (JP). 小嶋拓巳 (KOJIMA, Takumi) [JP/JP]; 〒326-0822 栃木県足利市田中町946-5-410 Tochigi (JP). 野澤成則 (NOZAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒120-0023 東京都足立区千住曙町41-1-2107 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07045
- (22) 国際出願日: 2000年10月11日 (11.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/290341 (81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, KR, US.
1999年10月12日 (12.10.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野村正明 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 経口医薬組成物

(57) Abstract: Attempts are made to develop a widely applicable technique for developing granules for oral use which can be quickly disintegrated or dissolved in the oral cavity at the administration or in the dissolution or suspension step in using and can be easily handled. Granules for oral use which are obtained by the granulation with the use of sucrose, contain no or little binders and quickly undergo disintegration or dissolution.

(57) 要約:

服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性や溶解性を有する、取り扱い性の良好な経口粒剤を製造することができる応用範囲の広い技術を開発することを目的とし、白糖を用いる造粒によって得られ、結合剤は全くまたは少量しか含まない、速やかな崩壊性および溶解性を有する経口粒剤を提供する。

0987950987950

WO 01/26691 A1

HIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/26691 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D 499/00 (NOMURA, Masaaki) [JP/JP]; 〒370-0708 群馬県邑楽郡明和町新里668-7 Gunma (JP). 小嶋拓巳 (KOJIMA, Takumi) [JP/JP]; 〒326-0822 栃木県足利市田中町946-5-410 Tochigi (JP). 野澤成則 (NOZAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒120-0023 東京都足立区千住曙町41-1-2107 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07045
- (22) 国際出願日: 2000 年 10 月 11 日 (11.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, KR, US.
特願平 11/290341 1999 年 10 月 12 日 (12.10.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野村正明

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 経口医薬組成物

(57) Abstract: Attempts are made to develop a widely applicable technique for developing granules for oral use which can be quickly disintegrated or dissolved in the oral cavity at the administration or in the dissolution or suspension step in using and can be easily handled. Granules for oral use which are obtained by the granulation with the use of sucrose, contain no or little binders and quickly undergo disintegration or dissolution.

(57) 要約:

服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性や溶解性を有する、取り扱い性の良好な経口粒剤を製造することができる応用範囲の広い技術を開発することを目的とし、白糖を用いる造粒によって得られ、結合剤は全くまたは少量しか含まない、速やかな崩壊性および溶解性を有する経口粒剤を提供する。

WO 01/26691 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明細書

経口医薬組成物

関連出願

本出願は、1999年10月12日の日本国出願（特願平11-290341号）に基づく優先権を伴い、その内容は本明細書に援用される。

発明の属する技術分野

本発明は、服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において水を添加した際、速やかに崩壊する、更には溶解または懸濁する経口医薬組成物に関する。

従来の技術

経口製剤は、用法用量の遵守やコンプライアンスの確保が必須の要件となる製剤である。特に、嚥下力の低い幼小児や老人にとって製剤の飲み易さは重要な要因である。幼小児や老人に適した経口剤としては、顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤が挙げられる。経口粒剤は錠剤やカプセル剤に比してサイズが小さく飲み込みやすい上、服用量の調節が容易であるという特徴がある。一方、同様の利点を有する剤形として液剤がある。しかし、有効成分は水溶液中で安定である必要があることから、液剤として供される有効成分は限定される。一方、近年、口腔内で速やかに崩壊する速崩錠が提示されている。しかし、錠剤は取り扱い性に優れるという長所があるものの、服用量の調節が困難であるという欠点がある。従って、幼小児や老人を対象とした経口粒剤は各領域の疾患に対して望まれている製剤である。

経口粒剤の実際の服用には、1) 直接経口的に服用し、服用直後に必要により水などを飲用する場合、2) 水などに溶解または懸濁させて服用する場合、および3) 水などに溶解または懸濁させた上でカテーテルなどを通して経管的に服用される場合がある。

1) および2) の場合、幼小児に適用する際には、患者が服用に嫌気を感じることを避けなければならない。嫌気の原因は、味や臭いに加えて、服用時の舌触

りが挙げられる。すなわち、経口粒剤中に崩壊性の悪い塊があると、服用した際に、口腔内や咽喉内での違和感の原因となり、幼小児の2度目以降の服用の拒否に繋がる。また、高齢者においては、経口粒剤の崩壊性が悪い場合には不溶性または溶解速度の遅い粒子が入れ歯の隙間に入ることによる痛みを生じるなどの不具合が生じる。その結果、コンプライアンスの低下に結びつき、用法用量が守られない事態が起こる。更には、2) や 3) の場合、治療の現場では速やかな溶解または懸濁が望ましく、3) の場合には組成物中の遅溶性または難溶性の成分は管の詰まりの原因となる。

このように、経口粒剤では、崩壊性および溶解性は重要な性質であるが、これまでは、速やかな崩壊性および溶解性に着目した経口粒剤の設計に関しては十分には検討されていない。

一方、経口粒剤の取り扱い性を考慮すると、粒度が小さい粉末状の製剤の場合、包装のシートや容器への付着、あるいは飛散といった問題が生じる。そのため、このような問題の少ない適度に造粒された製剤が好ましい。また、経口粒剤の製造にあたっては、一般的に造粒工程で結合剤を添加して造粒を行う。造粒性の悪い混合粉末を造粒する際には、結合力の強い結合剤を選択するか、多量の結合剤を用いる必要がある。しかし、その場合、造粒性は良くなるものの、得られる造粒物は硬くなり、概して崩壊性や溶解性の低下を招き、経口粒剤として適さない。

発明の概要

そこで、本発明者らは、服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性や溶解性を有する、取り扱い性の良好な経口粒剤を製造することができる応用範囲の広い技術の開発を課題として、鋭意研究を重ねた。その結果、白糖を造粒に使用すれば、結合剤の使用量を低減させても、服用時の口腔内において、あるいは用時溶解または用時懸濁時において、速やかな崩壊性と更には溶解性を示す経口粒剤の製造が可能であることを見出し、本発明を完成した。

発明の詳細な説明

すなわち本発明は、白糖を用いる造粒によって得られる速崩壊性の経口医薬組成物である。本発明によれば、結合剤の使用量を低減して、経口粒剤を製造することができるため、速崩壊性、更には速溶解性の経口粒剤を提供できる。また、
5 本発明によれば、甘味剤として白糖の使用が求められる経口粒剤、例えばドライシロップにおいて、官能性や有効成分の安定性等を考慮した、その他の添加剤を配合して、安定でコンプライアンスの良い経口粒剤を提供できる。

本発明の速崩壊性の経口医薬組成物は、有効成分、白糖および必要によりその他の添加剤の混合物を造粒して製造することが出来る。

10 以下に本発明の医薬組成物について詳細に説明する。

本発明において、組成物中の白糖の配合量は造粒可能な範囲であれば特に限定されないが、有効成分や他の成分の種類や量により、製剤として求められる性質を満足する範囲で適宜選択される。良好な造粒物を得るための白糖の配合量は、組成物全体に対して30重量%以上が好ましい。

15 本発明に使用できる有効成分は、経口粒剤としてとして投与されるものならば特に限定されない。例えば循環器系薬物としては、塩酸ピルジカイニド、モルシドミン、ビンボセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリウムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ピンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビドなどが、中枢神経系薬物としては、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パ
20 ラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェンなどが、消化器系薬物としては、シメチジン、ラニチジン、パンクレアチン、5-アミノサリチル酸、ランソプラゾールな
25 どが、呼吸器系薬物としては、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、プソイドエフェドリン、サルブタモール、グアイフェネシンなどが、抗生物質および化学療法剤としては、セファレキシン、セファクロール、セフラジン、アモキシリン、ピバンピシリン、バカンピシリン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンステアレート、リンコマイシン、ドキシサ

イクリン、トリメトプリム、スルファメトキサゾールおよび後述の化合物 1 などが、代謝系薬物としては、セラペプターゼ、グリペンクラミド、塩化カリウムなどが、ビタミン系薬物としては、ビタミン B 1、ビタミン B 2、ビタミン B 6、
5 ビタミン C、フルスルチアミンなどが挙げられる。また、経口毒性がない等の安全性を有し、医薬上許容されるものであれば、これらの化合物は、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、リジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩、塩酸や硝酸といった無機酸との塩、酢酸やクエン酸といった有機酸との塩のいずれでも良く、また水和物などの溶媒和物として使用しても良い。

10 また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、有効成分は、水に溶解する化合物を適宜選択することが出来る。なお、本発明でいう水に溶解する化合物とは、第十二改正日本薬局方通則における溶解性を示す用語で、極めて溶けやすい、溶けやすい、やや溶けやすい、またはやや溶けにくい、に該当する化合物を示す。すなわち、溶質 1 g または 1 m l を溶かすのに要する溶媒量が 1 0 0 m l 未満の化合物をいう。

本発明の医薬組成物は、他の添加剤の使用が許容されるため、有効成分が水に不安定であって液剤あるいはシロップ剤として用いることが出来ない場合に好適に用いることが出来る。一般に水に不安定であるペネム系の化合物は、本発明の実施の態様として好適である。

20 ペネム系の化合物は、ペニシリンとセファロsporinの構造を融合するという概念に基づいて設計された非天然型の β ラクタム系化合物であり（例えばWoodward, R. B., In Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics; Elks, J., Ed; The Chemical Society; London, 1977; Spec. No. 28, p 167-180、特開昭61-207387号、特開昭63-162694号、特開昭60-222486号および特開昭54-
25 119486号）、 β ラクタム系抗生物質のペニシリン系抗生物質およびセフェム系抗生物質が有する幅広い抗菌スペクトルおよび高い安全性と、カルバペネム系抗生物質がもつ強い抗菌力および β ラクタマーゼに対する高い安定性を兼ね備えた新しいタイプの抗生物質である。

ペネム系化合物のうち、現在、(+)-(5 R, 6 S)-6-[(R)-1-

ヒドロキシエチル〕－7－オキソ－3－〔（R）－2－テトラヒドロフリル〕－
4－チア－1－アザビシクロ〔3. 2. 0〕ヘプト－2－エン－2－カルボン酸
ナトリウムの2. 5水和物（ファロペネムナトリウム、以下、化合物1という）
の錠剤が感染症の治療薬として使用されている。化合物1はペネム環という新規
5 な骨格により、メチシリン感性黄色ブドウ球菌（M S S A）、化膿連鎖球菌、肺炎球菌のみならず、従来の β －ラクタム薬では十分効果が及ばなかったペニシリン耐性肺炎球菌（P R S P）、口腔連鎖球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌活性を示し、また、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌、バクテロイデス属などの嫌気性菌まで幅広く抗菌力を示すことが報告されている（化学療法
10 の領域、Vol. 13, No. 10, p. 74-80, 1997）。さらに、*Porphyromonas gingiv*
*alis*をはじめとする歯周炎の病原性菌に対する強い抗菌活性（CHEMOTHERAPY, Vol. 42, S-1, p. 38-50, 1994）の他、近年耐性化が目立っている菌性感染症由来の菌種に対しても強い抗菌活性をもつことが報告されている（日本化学療法学会雑誌, Vol. 45, No. 11, p. 965-971, 1997）。

15 本発明に用いられるペネム系化合物としては、抗菌活性を有し、感作性および経口毒性がない等の安全性を有し、医薬上許容されるものであれば特に限定されない。具体的には、前述の化合物1が挙げられる。さらに、化合物1の3位の置換基が、1, 4－ジオキササン－2－イル基、エチルスルファニル基、3－テトラヒドロフリルメチル基、メトキシメチル基、（（アミノカルボニル）オキシ）メチル基、（4 R）－ピロリジン－2－チオン－4－イルチオ基等の化合物が挙げ
20 られる。さらに、これらの化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩やリジンなどのアミノ酸塩あるいはアンモニウム塩などいずれでも良く、また水和物などの溶媒和物として使用しても良い。

25 また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、有効成分のペネム系化合物は、水への溶解性を考慮して適宜選択することが出来る。

また、組成物中の有効成分の含有量は薬剤の種類や適応疾患等に応じて適宜決定すればよい。化合物1を用いる場合、遊離無水物として組成物全体に対して、

例えば、2～20重量％程度配合される。

このようにして得られる製剤の投与量は、適応症、症状や年齢などにより差異はあるが、例えば、ペネム系化合物の場合、一般的に成人（60kgとして）においては、一日につき50～1500mg（力価）、好ましくは約100～1000mg（力価）である。小児の場合は、体重に応じて換算した量を投与することができる。

本発明によれば、崩壊性や溶解性に優れた医薬組成物を提供できるが、更に、製剤一般に必要な要件である安定性や取り扱い易さ、あるいはコンプライアンスの向上のために必要な、味、臭い、色を改善するために、必要により、各種添加剤を選択して用いることが出来る。例えば（1）乳糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、ぶどう糖およびリン酸カルシウムなどの賦形剤、（2）デンプン、クロスカルメロースナトリウムのような崩壊剤、（3）D-マンニトール、D-ソルビトール、アスパルテームおよびクエン酸などの甘味剤や矯味剤、（4）ポリエチレングリコール等の可塑剤、（5）EDTAなどのポリアミノカルボン酸系キレート化剤およびその塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸といった安定化剤、（6）パラオキシ安息香酸エステルや塩化ベンザルコニウムといった保存剤の他、着色剤や着香剤などを用いることができる。これらの添加剤の種類および配合量は製剤として求められる有効成分の安定性や味などの特性を考慮して、適宜設定することができる。また、本発明においては、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、添加剤は、水への溶解性を考慮して適宜選択することが出来る。

さらに、本発明の医薬組成物中には、経口粒剤の速やかな崩壊性や溶解性を損なわない範囲で、ヒドロキシプロピルセルロースやポリビニルピロリドンのような結合剤を必要により配合することができる。速やかな崩壊性や溶解性を確保するためには、結合剤の種類は結合力の弱いものが望ましく、さらに結合剤の配合量は、組成物重量に対して、5重量％以下、特に望ましくは2重量％以下が好ましい。

本発明の経口医薬組成物は経口粒剤を製する常法に従って製造することができる。造粒方法としては、押し出し造粒法、攪拌造粒法、転動造粒法、流動層造粒

法、解砕造粒法、破砕造粒法などの一般的な造粒法を用いることができるが、1
2) 空隙率が高い、2) 嵩密度が低い、3) 水への分散性が良い、といった特徴の
ある造粒物を得ることが容易な流動層造粒法を特に好適に用いることが出来る。

本発明によれば、顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤を製造すること
5 ができる。これらの製剤は、直接、経口的に服用することが出来るほか、水を含
む溶媒に用時溶解または用時懸濁させた状態で用いることが出来る。本発明で言
う用時溶解または用時懸濁する製剤とは、製品出荷時の形態としては固形である
が、医薬品の開封後から適用までの間に溶解または懸濁する製剤のことを言う。
通常は適用の直前に溶解または懸濁される。

10 経口粒剤の有用な剤形としてドライシロップがある。ドライシロップは、用時
溶解または用時懸濁して用いるシロップ剤であり、医薬品の苦味や不味を糖類の
甘味作用と粘稠性、および添加される種々の着香剤などによって隠ぺいし、適当
な着色料による好ましい色調などにより服用しやすくした優れた製剤である。ま
た、ドライシロップには、溶解または懸濁する際に、溶媒として水以外にも、ジ
15 ュースまたは牛乳などの水を含む液体を用いることができる。すなわち、幼小児
や高齢者にも服用しやすい製剤であることが必須の要件であるドライシロップに
は、水を添加した際に速やかな崩壊性を示すことを特徴とする本発明の医薬組成
物は好適に用いることが出来る。

本発明においては、ドライシロップに類似した経口粒剤、すなわち、白糖を多
20 く含む実質的に用時溶解または用時懸濁して用いられる顆粒剤、散剤および細粒
剤なども本発明の実施の態様として同様に好適である。

顆粒剤、散剤および細粒剤といった経口粒剤、特にドライシロップを用時溶解
または用時懸濁して使用する際、例えば病院においては、経口粒剤に水を添加し
てから入院患者の服用までに時間を要する場合がある。あるいは、主に家庭では
25 経口粒剤に水を添加してから数回に分けて使用される。これらの場合、懸濁液は
静置されることになるため、不溶性成分が沈殿し、そのため、有効成分の均一性
が損なわれ、用法用量が守られない事態が起こる。

また、組成物中に不溶性の成分が存在する場合、幼小児においては、舌触りの
悪さが服用の拒否に結びつく場合がある。また、高齢者においては、不溶性の成

分が入れ歯の隙間に入ることによる痛みを生じるなどの不具合が生じる。その結果、コンプライアンスの低下に結びつき、用法用量が守られない事態が起こる。さらに、カテーテルなどを通して経管的に服用される場合は、不溶性成分は管の詰まりの原因になる。従って、懸濁液中の不溶性成分はできるだけ低減されることが望ましく、経口粒剤中の全ての組成物が均一に溶解される製剤が切望されている。

白糖は水に対する溶解性が極めて良いため、本発明の医薬組成物は水に溶解した際に均一に澄明となる経口粒剤を提供することができる。水に均一に溶解するドライシロップは本発明の好ましい態様の一つである。

本発明における、水に溶解するドライシロップとは、適量の水と混和した際に不溶性成分を認めずに澄明となるドライシロップを言う。一般に、ドライシロップを溶解または懸濁する際の水の量は、(1)有効成分の安定性に与える濃度の影響、(2)医療現場での扱い易さ、および(3)患者の飲みやすさなどを考慮して適宜設定される。例えば、市販されているドライシロップのうち、ジョサマ
イドライシロップ(山之内製薬(株))やエリスロシンドライシロップW(大日本製薬(株))については、添付文書に30, 40および100mg(力価)/mLの懸濁液の調製例が示されている。本発明の医薬組成物は、有効成分の広い濃度範囲、具体的には5~200mg/mL、例えば、抗生物質製剤の場合、40mg(力価)/mLで、均一に溶解するドライシロップとして使用することができる。

ドライシロップの好適な例としては抗生物質製剤が挙げられる。特に上述した高い安全性や強い抗菌力を持つペネム系化合物については、他の β ラクタム系化合物と同様、化学的に不安定で加水分解を受けやすいことから、使用の直前までは固体状態であり、また、幼小児や高齢者に対して適切なコンプライアンスを保持し、用法用量の遵守が容易であるドライシロップの提供は強く望まれている。更に、ペネム系化合物は、糖や有機酸といったのプロトン供与基を有する化合物に対する安定性が概して悪く、さらに、用時溶解または用時懸濁後の液中での安定性を確保することが難しく、ドライシロップの提供に関しても、世の中のニーズに応えられていないのが現状である。

そこで、本発明によれば、化合物 1 などペネム系化合物を有効成分とし、経口粒剤の一つの形態であるドライシロップを、速やかな崩壊性、更には速やかな溶解性や懸濁性、および安定性を確保して提供することができる。

本発明によれば崩壊性や溶解性に優れた経口粒剤を提供できることに加えて、溶解後または懸濁後の安定性、あるいは固体状態での安定性の改善を意図して、必要により、各種添加剤を配合することができる。そこで、有効成分としてペネム系化合物、例えば化合物 1 を配合した本発明の医薬組成物の安定性を確保するために鋭意添加剤を検討した。その結果、驚くべきことに、化合物 1 の安定性を総じて低下させる糖類の中で、D-マンニトールを配合することによって、水を添加した後および固体状態でのペネム系化合物安定性が改善されることが見出された。すなわち、本発明は、有効成分としてペネム系化合物を配合した、速やかな崩壊性や溶解性を有する安定なドライシロップを提供する。

本発明において、賦形剤でもあり、また甘味剤としての作用も有する D-マンニトールの組成物中の配合量は特に限定されないが、水を添加後の有効成分の安定性および固体状態での有効成分の安定性が確保され、製剤として求められる性質を満足する範囲で適宜選択される。また、医薬組成物として水に溶解することを考慮する場合、例えば、表示力価が 10 % の製剤において、有効成分を 40 mg (力価) / mL の濃度とした際に澄明となることを目安にすると、D-マンニトールの配合量は組成物重量に対して 30 重量%以下であることが好ましい。また、有効成分が化合物 1 の場合、水に溶解後の安定性を考慮して、D-マンニトールの配合量は、組成物重量に対して 5 重量%以上が好ましい。

実施例

以下の実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。これらの実施例は発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1

経口粒剤の造粒性および崩壊性に対する白糖の影響を評価した。表 1 に示す配合比である化合物 1 と白糖からなる混合粉末約 200 g を流動層造粒機 (ニュー

マルメライザーNQ-LABO 不二パウダル(株)社製)に投入して2分間混合した(品温度:24℃、吸気量:ダイヤル目盛り4~5、吸気圧力:50~100mmAq)。これに、水を1.0~1.4g/minの速度で噴霧しながら40~60分間造粒した(品温度:24℃、吸気温度:30~40℃、吸気量:ダイヤル目盛り4~5、吸気圧力:50~100mmAq)。この後、同装置で5~10分間乾燥した(品温度:24~30℃、吸気温度:30~40℃、吸気量:ダイヤル目盛り4~5、吸気圧力:50~100mmAq)。造粒物を取り出して30号(500μm)の篩で篩過して5種類の造粒物を得た。

得られた5種類の造粒物について、微粉の割合を指標として造粒の進み具合を評価した。評価の指標としては、第十二改正日本薬局方に記載されている、細粒と称するための基準の一つを用いた。すなわち、200号(75μm)の篩を通過する微粉の割合が全量の10重量%以下である場合、造粒性は良好であると判断した。ふるいの操作法は第十二改正日本薬局方に記載されている方法に準じた。

その結果、白糖と化合物1からなるこれらの処方では、白糖の割合が30重量%以上の造粒物(試料1~試料3)の場合、良好な造粒性を示した(表1)。

また、造粒性の良好であった3種類の造粒物について崩壊性を評価した。崩壊性の評価方法は口腔内など水分が充分には存在しない環境中を想定して設定した。すなわち、水を染み込ませたろ紙の上に置かれた直径12mm、高さ20mmのリング中に、造粒物約0.5gを入れ、2分後の造粒物の形状を観察した。その結果、白糖の配合量によらず3種類のいずれの造粒物においても速やかな崩壊性が認められた(表1)。

以上より、白糖を造粒に使用した本発明の医薬組成物は、結合剤を使用することなく良好な造粒性を示すことが認められた。更には、白糖の添加量の違いは経口粒剤の速やかな崩壊性には影響を及ぼさないことが示された。なお、有効成分として化合物1を用い、その他の成分を全く含有しない医薬組成物の場合、良好な造粒性を示す白糖の配合量は30重量%以上であった。

表 1

試料番号		1	2	3	4	5
5	成分組成比（重量％） 化合物 1	10.0	50.0	70.0	80.0	90.0
	白糖	90.0	50.0	30.0	20.0	10.0
造粒性評価 *		○	○	○	×	×
10	崩壊性評価 **	○	○	○	—	—

* : ○ / 75 μ m 以下の微粉の割合が10重量％以下の場合、× / 75 μ m 以下の微粉の割合が10重量％を超える場合

15 ** : ○ / 水を染み込ませたろ紙上に静置したリング（直径12mm, 高さ20mm）中に試料0.5gをに入れ、2 分後に造粒物の形状を認めない。

** : — / 評価せず。

実施例 2

20 その他の添加剤として賦形剤成分を含む医薬組成物について、造粒性および崩壊性に対する白糖の影響を評価した。表 2 に示す 5 種類の造粒物を実施例 1 と同様の方法にて調製し、造粒性および崩壊性を評価した。

25 その結果、白糖を含む 3 種類の造粒物（試料 6 ～ 試料 8）は、良好な造粒性と速やかな崩壊性を示した。一方、白糖を含まない造粒物（試料 9、試料 10）については、造粒が不十分であった（表 2）。従って、成分中に白糖を少なくとも 30 重量％含む場合、白糖を含まない場合に比して造粒性が改善され、かつ崩壊性に優れた経口粒剤が得られることが示された。

表 2

試料番号	6	7	8	9	10
5 成分組成比（重量％）化合物 1	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
白糖	30.0	30.0	30.0	—	—
乳糖	60.0	—	—	—	—
トウモロコシデンプン	—	60.0	—	90.0	—
結晶セルロース	—	—	60.0	—	90.0
10 造粒性評価 *	○	○	○	×	×
崩壊性評価 **	○	○	○	—	—

15 * : ○ / 75 μ m 以下の微粉の割合が10重量％以下の場合、× / 75 μ m 以下の微粉の割合が10重量％を超える場合

** : ○ / 水を染み込ませたろ紙上に静置したリング（直径12mm, 高さ20mm）中に試料0.5gをに入れ、2 分後に造粒物の形状を認めない。

** : — / 評価せず。

20 実施例 3

その他の添加剤として結合剤を含む医薬組成物について、造粒性および崩壊性に対する白糖の影響を評価した。ヒドロキシプロピルセルロースを除く表 3 に示す成分組成の混合粉末約 200 g を流動層造粒機（ニューマルメライザー NQ-LABO 不二パウダル（株）社製）に投入して 2 分間混合した（品温度：24℃、吸気量：ダイヤル目盛り 4～5、吸気圧力：50～100 mmAq）。これにヒドロキシプロピルセルロース水溶液（試料 11）、または、水（試料 12）を 1.0～1.4 g/min の速度で噴霧しながらおよそ 40～120 分間造粒した（品温度：24℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り 4～

5、吸気圧力：50～100 mmAq）。この後、同装置で5～10分間乾燥した（品温度：24～30℃、吸気温度：30～40℃、吸気量：ダイヤル目盛り4～5、吸気圧力：50～100 mmAq）。造粒物を取り出して30号（500 μm）の篩で篩過して2種類の造粒物を得た。得られた造粒物について、上述の方法で造粒性および崩壊性を評価した。

その結果、結合剤を10重量%含んで白糖を含まない造粒物（試料11）は、良好な造粒性を示したものの、崩壊性が極端に悪かった。それに比して、崩壊性の改善を意図して結合剤を使用せずに白糖を用いて造粒した造粒物（試料12）については、良好な造粒性を保持し、かつ、速やかな崩壊性を付与することができた（表3）。従って、白糖を10重量%配合することによって、良好な造粒性を確保したまま、崩壊性の遅延の要因である結合剤の配合量の低減が可能であることが示された。

表 3

試料番号

1 1

1 2

成分組成比（重量%）

化合物 1

10.0

10.0

白糖

0.0

10.0

乳糖

80.0

80.0

ヒドロキシプロピルセルロース

10.0

0.0

造粒性評価 *

○

○

崩壊性評価 **

×

○

* : ○ / 75 μm 以下の微粉の割合が10重量%以下の場合、× / 75 μm 以下の微粉の割合が10重量%を超える場合

** : ○ / 水を染み込ませたろ紙上に静置したリング（直径12mm, 高さ20mm）中

に試料0.5gをに入れ、2分後に造粒物の形状を認めない。

＊＊：×／水を染み込ませたろ紙上に静置したリング（直径12mm，高さ20mm）中に試料0.5gをに入れ、2分後に造粒物が残存している。

5 実施例 4

表4に示す成分組成の経口粒剤を調製した。すなわち、化合物1、白糖およびD-マンニトールを流動層造粒機（STREA-I（株）パウレック社製）に投入して約15分間混合した（排気温度：30～34℃、吸気量：20m³/hr）。これに、水を3.0～4.0g/minの速度で噴霧しながら約30分間造粒した（排気温度：31～32℃、吸気量：10～40m³/hr）。この後、同装置で約30分間乾燥した（排気温度：34～37℃、吸気量：20m³/hr）。造粒物を取り出して30号（500μm）篩で篩過して2種類の造粒物を得た。得られた造粒物について、3gをガラス瓶に入れ密栓し、60℃で12日間保存し化合物1の含量を測定した。

15 試料中の化合物1の含量の測定は高速液体クロマトグラフ法で行った。すなわち、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したステンレス製の高速液体クロマトグラフ用のカラムを用いた。カラム温度は40℃に設定した。移動相には、45mMリン酸二水素カリウム、5mMリン酸一水素ナトリウムおよび5mM臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムからなる溶液の840mLにアセトニトリル160mLを混合した液を用いた。流量は、化合物1の保持時間が11分になるように調整した。検出器には、紫外吸光光度計を用い、305nmの波長で測定した。

その結果、D-マンニトールを含まない造粒物（試料13）については、保存後の性状は黄みを帯び、また、化合物1の残存率は83.0%であった。一方、
25 D-マンニトールを5重量%含む造粒物（試料14）では、性状については試料13に比して着色の程度が軽減され、また、残存率は91.1%と試料13に比して高値であった（表4）。従って、本発明の経口粒剤では、固体状態において、D-マンニトールの少なくとも5重量%の配合により、化合物1の安定性が改善される効果が示された。

表 4

試料番号		1 3	1 4
5	成分組成比(mg)	化合物 1	123. 5
		白糖	876. 5
		D-マンニトール	0
			50
10	安定性試験成績	開始時の性状	白色の造粒物
		60℃／12日後 性状	白色の造粒物
		黄色の造粒物（凝集）	薄い黄色の造粒物（凝集）
15		60℃／12日後残存率（％）	
		83. 0	91. 1

実施例 5

白糖を含む水溶液中での化合物 1 の安定性に対する D-マンニトールの影響を評価した。表 5 に示す処方各混合粉末について、化合物 1 の濃度が 4.9. 4 mg/mL (40 mg / (力価) mL) となる水溶液を調製した。得られた水溶液 5 mL をガラス瓶に入れ密栓し、25℃で7日間保存し化合物 1 の含量を測定した。化合物 1 の含量は上述の HPLC 法に準じて測定した。

その結果、D-マンニトールを含まない試料（試料 15）では、25℃で7日間保存した後の残存率は 83.5% であった。一方、D-マンニトールを 4.9 重量%～29 重量%含む試料（試料 16～試料 19）の残存率はいずれも約 90% であった（表 5）。従って、D-マンニトールによる、白糖を含む水溶液中での化合物 1 の安定性の改善の効果が示された。すなわち、水に不安定なペネム系

化合物の一つである化合物 1 を有効成分とした本発明の医薬組成物について、組成物重量に対して約 5 重量%以上の D-マンニトールを配合することで、水に溶解または懸濁後の十分な安定性を確保することが可能となったことが示された。

5 表 5

試料番号	15	16	17	18	19
成分組成比(mg/ml) 化合物 1	49.4	49.4	49.4	49.4	49.4
白糖	360	340	320	280	240
D-マンニトール	0	20	40	80	120
安定性試験成績 25℃／7 日後残存率 (%)	83.5	89.3	91.2	91.6	92.0

実施例 6

本発明の経口粒剤について、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合を想定して、D-マンニトールの添加量の上限の目安を設定することを目的とし、以下の試験を行った。

化合物 1 の濃度が 49.4 mg/mL (40 mg / (力価) mL) となるように表 6 に示す処方混合粉末を水分に溶解または懸濁し、水溶液または懸濁液の性状 (液状) を評価した。その結果、組成物重量に対する D-マンニトールの配合量が、29.3 重量% (試料 20) の場合、完全に溶解して澄明となった。一方、D-マンニトールの配合量が、34.2 重量% (試料 21) および 39.1 重量% (試料 22) の場合、不溶性成分が認められた (表 6)。なお、文献的な飽和溶解度によっても指示されることから、この不溶性成分は D-マンニトールと判断された。

従って、医薬組成物として水に溶解する性質が必要な場合、本発明の経口粒剤

中のD-マンニトールの配合量は、組成物重量に対して約30重量%以下が望ましい。ただし、溶解に使用される水の量が上述よりも多い場合、あるいは懸濁液であっても許容される場合には、本発明の経口粒剤中のD-マンニトールの配合量を適宜増量することができる。

表 6

試料番号		2 0	2 1	2 2
10	成分組成比(mg/ml)			
	化合物 1	49.4	49.4	49.4
	白糖	240	220	200
	D-マンニトール	120	140	160
液状		澄明	懸濁	懸濁

実施例 7 ドライシロップの製造

〔ドライシロップの製剤例 1～3〕

表 7 の成分組成のドライシロップを流動層造粒法にて製造した。すなわち、化合物 1、白糖、D-マンニトールおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（試料 2 4 の場合）を流動層造粒機（STREA-1（株）パウレック社製）に投入して約 15 分間混合した（排気温度：30～34℃、吸気量：20m³/hr）。これに、別にヒドロキシプロピルセルロース（試料 2 3 および試料 2 4 の場合）及びバナナ香料を水に溶解して調製した水溶液を 3.0～4.0g/min の速度で噴霧しながら約 30 分間造粒した（排気温度：31～32℃、吸気量：10～40m³/hr）。造粒終了後に同装置で 30 分間乾燥した（排気温度：34～37℃、吸気量：20m³/hr）。造粒物を取り出して約 30 号（50μm）の篩で篩過して 3 種類の白色のドライシロップを得た。得られたドライシロップについて、製剤的評価を行った。

各ドライシロップの粒度分布を測定したところ、 $75\mu\text{m}$ 以下の微粉の割合はいずれも10重量%以下であり、結合剤の有無に関わらず良好な造粒性を示した。また、上述の方法で崩壊性を評価したところ、いずれのドライシロップも速やかな崩壊性を示した。また、これらのドライシロップを化合物1の濃度が49.4mg/mL (40mg (力価) / mL) となるように精製水を添加したところ、いずれも速やかに崩壊し、不溶性分であるメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを配合したドライシロップ (試料24) については白色の懸濁液、他の2つのドライシロップ (試料23および試料25) については無色澄明の水溶液となった (表7)。

10 以上より、本発明の医薬組成物であるドライシロップは、良好な造粒性を有すること、および、速やかに崩壊して溶解または懸濁することが示された。また、添加剤の組成を選択することによって、水に均一に溶解するドライシロップを提供することが可能であることが示された。

表 7

試料番号		2 3	2 4	2 5
5	成分組成比 化合物 1	12.35	12.35	12.35
	(重量%) 白糖	55.85	55.85	57.85
	D-マンニトール	29.80	29.30	29.80
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.00	2.00	0.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.00	0.50	0.00
10	バナナ香料	微量	微量	微量
性状		白色造粒物	白色造粒物	白色造粒物
15	造粒性評価 粒度分布 (%) 500 μm 以上	0.2	0.1	0.1
	355 \sim 500 μm	13.7	8.4	5.7
	177 \sim 355 μm	75.2	81.9	71.2
	75 \sim 177 μm	8.6	7.1	19.6
	75 μm 以下	2.3	2.5	3.4
20	崩壊性評価 *	○	○	○
液状 **		無色澄明	白色懸濁	無色澄明

25 * : ○ / 水を染み込ませたろ紙上に静置したリング (直径12mm, 高さ20mm) 中に
試料0.5gをに入れ、2 分後に造粒物の形状を認めない。

** : 試料 4 g を水10mlに溶解または分散させた時の液状を観察した。

〔ドライシロップの製剤例 4〕

表 8 の成分組成のドライシロップを流動層造粒法にて製造した。すなわち、化

合物 1、白糖及び D-マンニトールからなる混合粉末約 4.9 kg を流動層造粒機（ニューマルメライザー NQ-230 不二パウダル（株）社製）に投入して 2 分間混合した。これに、別にヒドロキシプロピルセルロース及び黄色 5 号を水に溶解して調製した結合液を噴霧しながら約 50 分間造粒した。引き続きオレンジ香料をエタノールに希釈した香料液を約 10 分間噴霧した。この後、同装置で約 10 分間乾燥した。造粒物を取り出して 30 号（ $500\text{ }\mu\text{m}$ ）の篩で篩過して、オレンジ色のドライシロップを得た。得られたドライシロップについて、製剤的評価を行った。

本ドライシロップの粒度分布を測定したところ、 $75\text{ }\mu\text{m}$ 以下の微粉の割合は 5.4 重量％であり、本組成物の良好な造粒性が確認された。また、上述の方法で崩壊性を評価したところ、本ドライシロップは速やかな崩壊性を示した。また、化合物 1 の濃度が 49.4 mg/mL （ 40 mg （力価）/ mL ）となるように精製水を添加したところ、速やかに崩壊、さらに速やかに溶解し、澄明なオレンジ色の溶液となった（表 8）。

さらに、水に溶解した後の安定性を評価した。化合物 1 の濃度が 49.4 mg/mL （ 40 mg （力価）/ mL ）となるように水に溶解させた本ドライシロップの水溶液 5 mL をガラス瓶に入れ密栓し、 10°C で 28 日間保存し、液状および含量を測定した。組成物中の化合物 1 の含量の測定は前述の方法に準じた。

その結果、 10°C で 28 日間保存した前後で、液状に変化はなかった。また、保存後の残存率は 94.2 ％であった（表 8）。すなわち、D-マンニトールを配合した本ドライシロップの水に溶解後の良好な安定性が示された。

表 8

	試料番号	2 6
5	成分組成比 化合物 1	12.35
	(重量%) 白糖	55.85
	D-マンニトール	29.75
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.00
	黄色5 号	0.05
	オレンジ香料	微量
10	性状 におい	オレンジ色の造粒物 オレンジ様
15	造粒性評価 粒度分布 (%)	500 μm 以上 0.2
		355 \sim 500 μm 11.3
		177 \sim 355 μm 72.5
		75 \sim 177 μm 10.6
		75 μm 以下 5.4
20	崩壊性評価 *	○
	液状 **	澄明なオレンジ色
	溶解後の安定性試験成績	開始時の液状 澄明なオレンジ色
25		10℃/28日後 液状 澄明なオレンジ色
		10℃/28日後 残存率 (%) 94.2

* : ○/水を染み込ませたろ紙上に静置したリング (直径12mm, 高さ20mm) 中に
試料0.5gをに入れ、2 分後に造粒物の形状を認めない。

**：試料 4 g を水10mlに溶解または分散させた時の液状を観察した。

従って、本発明の医薬組成物は、良好な造粒性と速やかな崩壊性を有し、水に均一に溶解して澄明となり、ペネム系化合物の一つである化合物 1 を有効成分として、水に溶解後に安定であるドライシロップを提供することが確認された。

5

請求の範囲

1. 白糖を用いる造粒によって得られる速崩壊性の経口医薬組成物。
2. 有効成分が水に溶解する薬剤である請求項 1 記載の経口医薬組成物。
- 5 3. 有効成分がペネム系化合物である請求項 1 または請求項 2 記載の経口医薬組成物。
4. 有効成分がファロペネムナトリウムである請求項 1 ないし請求項 3 記載の経口医薬組成物。
5. 流動層造粒法で製造される請求項 1 ないし請求項 4 記載の経口医薬組成物。
- 10 6. 白糖の配合量が組成物の総重量に対して 30 重量%以上である請求項 1 ないし請求項 5 記載の経口医薬組成物。
7. 用時溶解または用時懸濁して用いられる請求項 1 ないし請求項 6 記載の経口医薬組成物。
8. ドライシロップである請求項 1 ないし請求項 7 記載の経口医薬組成物。
- 15 9. 水に溶かした時に澄明となる請求項 1 ないし請求項 8 記載の経口医薬組成物。
10. D-マンニトールを含有することを特徴とする請求項 1 ないし請求項 9 記載の経口医薬組成物。
11. D-マンニトールの配合量が組成物の総重量に対して 5 重量%～30 重量%である請求項 1 ないし請求項 10 記載の経口医薬組成物。
- 20

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-157312, A (Shionogi & Co., Ltd.), 03 June, 1994 (03.06.94), (especially, examples 1 to 6) (Family: none)	1, 5, 7, 9-11 3, 4
X Y	WO, 98/03202, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 1998 (29.01.98), (especially, example 5) & AU, 9734624, A & CN, 1226175, A & EP, 966973, A1	1, 2, 5, 7, 8, 9 3, 4
X Y	EP, 444692, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD), 04 September, 1991 (04.09.91), (especially, examples 1 to 3) & AU, 9171992, A & CA, 2037325, A & JP, 3-255035, A	1, 2, 5-10 3, 4
X Y	EP, 482580, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD), 29 April, 1992 (29.04.92), (especially, example 6) & CA, 2054017, A & JP, 4-159223, A & US, 5182112, A	1, 2, 5-9 3, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2000 (14.12.00)Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07045

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 7-188057, A (SSP CO., LTD.), 25 July, 1995 (25.07.95), (especially, examples 5, 6) (Family: none)	1, 2, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 59-175414, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 04 October, 1984 (04.10.84), (especially, examples 36, 37, 39 to 44) (Family: none)	1, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 10-45619, A (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 February, 1998 (17.02.98), (especially, example 3) (Family: none)	1, 5, 10 3, 4
X Y	US, 5213806, A (Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 May, 1993 (25.05.93), (especially, example 22) & EP, 488139, A1 & CA, 2055905, A & JP, 5-246861, A	1, 5 3, 4
X Y	JP, 11-71285, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 March, 1999 (16.03.99), (especially, pharmaceutical example 2) & AU, 9876751, A & EP, 1000614, A1	1, 5 3, 4
PX	JP, 2000-86520, A (Takada Seiyaku K.K.), 28 March, 2000 (28.03.00), (especially, examples 4, 5) (Family: none)	1, 2, 5-11
Y	WO, 99/36098, A1 (SUNTORY LIMITED), 22 July, 1999 (22.07.99), (especially, page 2, lines 2 to 23) & EP, 966974, A & CN, 1256633, A	3, 4

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/07045

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K47/26, 9/16, 9/10, 31/431 // C07D499/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-157312, A (塩野義製薬株式会社) 3. 6月. 1994 (03. 06. 94) (特に、実施例1~6) (ファミリーなし)	1, 5, 7, 9-11 3, 4
X Y	WO, 98/03202, A1 (第一製薬株式会社) 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) (特に、実施例5) & AU, 9734624, A & CN, 1226175, A & EP, 966973, A1	1, 2, 5, 7, 8, 9 3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP, 444692, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 4. 9月. 1991 (04. 09. 91) (特に、実施例1-3) & AU, 9171992, A & CA, 2037325, A & JP, 3-255035, A	1, 2, 5-10 3, 4
X Y	EP, 482580, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD) 29. 4月. 1992 (29. 04. 92) (特に、実施例6) & CA, 2054017, A & JP, 4-159223, A & US, 5182112, A	1, 2, 5-9 3, 4
X Y	JP, 7-188057, A (エスエス製薬株式会社) 25. 7月. 1995 (25. 07. 95) (特に、実施例5、6) (ファミリーなし)	1, 2, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 59-175414, A (東洋醸造株式会社) 4. 10月. 1984 (04. 10. 84) (特に、実施例36, 37, 39-44) (ファミリーなし)	1, 5, 6 3, 4
X Y	JP, 10-45619, A (科研製薬株式会社) 17. 2月. 1998 (17. 02. 98) (特に、実施例3) (ファミリーなし)	1, 5, 10 3, 4
X Y	US, 5213806, A (Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd) 25. 5月. 93 (25. 05. 93) (特に、実施例22) & EP, 488139, A1 & CA, 2055905, A & JP, 5-246861, A	1, 5 3, 4
X Y	JP, 11-71285, A (中外製薬株式会社) 16. 3月. 1999 (16. 03. 99) (特に、製剤例2) & AU, 9876751, A & EP, 1000614, A1	1, 5 3, 4
PX	JP, 2000-86520, A (高田製薬株式会社) 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (特に、実施例4, 5) (ファミリーなし)	1, 2, 5-11
Y	WO, 99/36098, A1 (サントリー株式会社) 22. 7月. 1999 (22. 07. 99) (特に、第2頁2~23行) & EP, 966974, A & CN, 1256633, A	3, 4

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below;

That I am knowledgeable in the English language and in the language in which the below identified application was filed, and that I believe the English translation of International Application No. PCT/JP00/07045 is a true and complete translation of the above identified International Application as filed.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Dated this 7th day of June, 2001

Full name of the translator: Kiyoshi MURAKAMI

Signature of the translator:

Kiyoshi Murakami

Post Office Address: c/o YUASA AND HARA, Section 206,
New Ohtemachi Bldg., 2-1,
Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku,
Tokyo, JAPAN

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

1/4

YCT-529

0	Receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	11.10.00
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japanese Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	YCT-529
I	Title of invention	ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SUNTORY LIMITED
II-5	Address:	1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8203 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	NOMURA, Masaaki
III-1-5	Address:	668-7, Nissato, Meiwa-machi, Ohira-gun, Gunma 370-0708 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

2/4

YCT-529

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KOJIMA, Takumi
III-2-5	Address:	946-5-410, Tanaka-machi, Ashikaga-shi, Tochigi 326-0822 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	NOZAWA, Shigenori
III-3-5	Address:	41-1-2107, Senjuakebono-cho, Adachi-ku, Tokyo 120-0023 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SHAMOTO, Ichio
IV-1-2	Address:	YUASA AND HARA Section 206, New Ohtemachi Bldg, 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3270-6641
IV-1-4	Facsimile No.	03-3246-0233
IV-1-5	e-mail	yulawpat@yuasa-hara.co.jp
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	IMAI, Shisuke; MASUI, Chuji; KOBAYASHI, Yasushi; TOMITA, Hiroyuki; MURAKAMI, Kiyoshi
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	CA CN JP KR US

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

YCT-529

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	12 October 1999 (12.10.1999)	
VI-1-2	Number	290341/1999	
VI-1-3	Country	JP	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP)	
VIII	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	5	-
VIII-2	Description	22	-
VIII-3	Claims	1	-
VIII-4	Abstract	1	-
VIII-5	Drawings	0	-
VIII-7	TOTAL	29	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-16	PCT-EASY diskette	-	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filing of the international application	Japanese	
IX-1	Signature of applicant or agent		
IX-1-1	Name (LAST, First)	SHAMOTO, Ichio (seal)	
IX-2	Signature of applicant or agent		
IX-2-1	Name (LAST, First)	IMAI, Shisuke (seal)	
IX-3	Signature of applicant or agent		
IX-3-1	Name (LAST, First)	MASUI, Chuji (seal)	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT REQUEST

IX-4	Signature of applicant or agent	
IX-4-1	Name (LAST, First)	KOBAYASHI, Yasushi (seal)
IX-5	Signature of applicant or agent	
IX-5-1	Name (LAST, First)	TOMITA, Hiroyuki (seal)
IX-6	Signature of applicant or agent	
IX-6-1	Name (LAST, First)	MURAKAMI, Kiyoshi (seal)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the international Bureau	
-------------	---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)